

Hypoglycémie

PR Charles THIVOLET

Service d'endocrinologie, diabète, nutrition, hôpital Édouard-Herriot, 69437 Lyon Cedex 03.

Points Forts à comprendre

- L'hypoglycémie se définit par une baisse des valeurs de glycémies en dessous de 0,50 g/L (2,8 mmol/L), s'accompagnant habituellement de signes cliniques qui se corrigent par la prise d'aliments sucrés.
- En cas d'hypoglycémie sévère, la souffrance cérébrale peut aller jusqu'au coma, ce qui explique la gravité du tableau.
- Les causes sont multiples, mais l'interrogatoire est un temps capital, permettant de séparer les formes survenant à jeun, avec un tableau de neuroglucopénie, le plus souvent d'origine organiques, des formes post-prandiales relevant d'anomalies fonctionnelles de la sécrétion d'insuline.

Signes cliniques

■ Amplitude des symptômes

Elle est en général en rapport avec le niveau glycémique. Il existe, à des degrés divers, des symptômes adrénergiques et des symptômes de neuroglucopénie.

- **Symptômes adrénergiques liés à la sécrétion de catécholamines** : sueurs, palpitations, anxiété, céphalées, asthénie.
- **Symptômes de neuroglucopénie traduisant la souffrance cérébrale** : troubles de la concentration, confusion, irritabilité, comportements anormaux, convulsions, coma.

■ Type de symptômes

Il peut dépendre :

- **de l'origine des troubles**, une cause organique donnant plus de manifestations neurologiques ;
- **de la vitesse de chute de la glycémie** : progressive, donnant plus de manifestations cérébrales, ou brutale, donnant plus de symptômes adrénergiques ;
- **de l'existence d'un diabète sucré** :
 - lors d'une variation brutale de la glycémie avec des valeurs parfois normales, chez un diabétique de type 1 instable ;
 - signes cliniques parfois absents chez un diabétique très bien contrôlé, ou après de longues années d'évolution (neuropathie végétative).

■ Interrogatoire

Il doit s'attacher à rechercher :

- l'ancienneté des signes cliniques ;
- le mode de survenue à jeun ou post-prandiale ;
- le caractère récurrent des symptômes et des modalités de survenue ;
- les antécédents, en orientant l'interrogatoire sur : les affections et des interventions chirurgicales sur le tube digestif, les maladies endocrines, notamment le diabète, un traitement médicamenteux en cours (sulfamides, salicylés...).

Diagnostic et traitement

■ Diagnostic positif

Il repose sur la détermination de la glycémie veineuse au moment des symptômes évocateurs. L'utilisation d'une glycémie capillaire est possible comme élément d'orientation, mais il faut connaître la variabilité importante de cette mesure.

■ Diagnostic différentiel

Il se pose surtout devant les manifestations cliniques. La découverte d'une glycémie abaissée permet d'effectuer facilement le diagnostic.

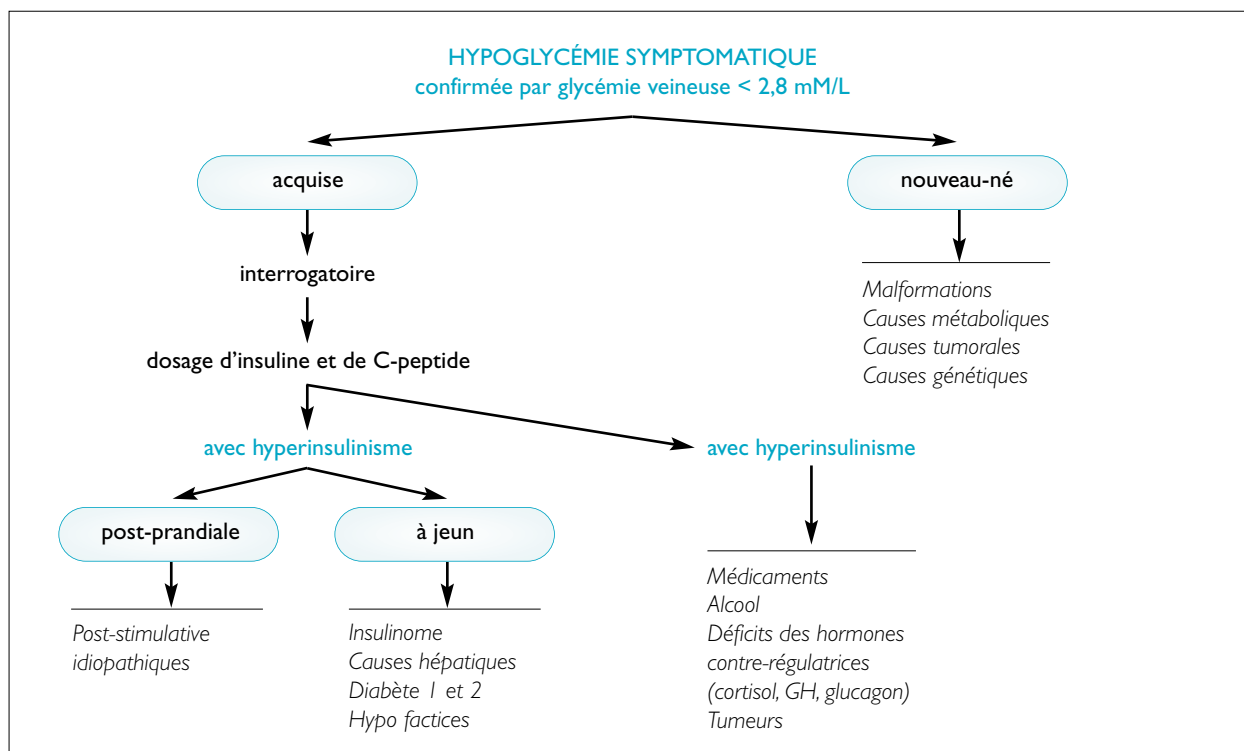
■ Diagnostic étiologique et traitement

Ils dépendent : de l'âge de survenue ; des antécédents ; du mode de survenue, et reposent (fig. 1) sur l'interrogatoire ; l'examen clinique ; la biologie (insulinémie, C-peptide, ionogramme sanguin).

1. Hypoglycémies post-prandiales ou post-stimulatives

Elles regroupent :

- **les hyperinsulinismes alimentaires** :
 - contexte particulier : gastrectomie, vagotomies ;
 - vidange gastrique brutale entraînant une hyperstimulation de la sécrétion d'insuline (dumping syndrome) ;
 - éviction nécessaire des sucres rapides et fractionnement des repas ;
- **l'intolérance au fructose et galactosémies** chez les enfants ;
- **les hypoglycémies chez des sujets à risque** de diabète de type 2, rarement symptomatiques.



1 Conduite du diagnostic étiologique des hypoglycémies.

• les formes idiopathiques :

- personnes souvent anxieuses ;
- survenue de malaises 2 à 5 h après la consommation de produits sucrés ;
- hypoglycémie provoquée par voie orale (HGPO) perturbée dans les temps tardifs (4 à 5 h après l'absorption de 75 g de glucose) ;
- amélioration avec l'éviction des sucres rapides et un traitement anxiolytique simple.

2. Hypoglycémies à jeun

Il existe un déséquilibre entre la production hépatique du glucose et son utilisation par les tissus périphériques.

• **Déficit de production hépatique de glucose** (tableau I)
Les hypopituitarismes [tumeurs, causes inflammatoires, chirurgie et (ou) radiothérapie] et l'insuffisance surrénale périphérique sont les causes principales de déficits hormonaux.

Les déficits enzymatiques sont habituellement découverts chez l'enfant. Il s'agit des enzymes impliquées dans la synthèse ou la dégradation du glycogène (glycogénoses), et dans la néoglucogenèse. Les hypoglycémies peuvent survenir lors d'un déficit enzymatique contrôlant une de ces voies métaboliques, parfois en association avec une acidose lactique.

Les causes hépatiques donnent des hypoglycémies sévères, notamment au cours du foie cardiaque, des hépatites virales fulminantes, des cirrhoses évoluées.

Les causes médicamenteuses comme les salicylés, notamment chez l'enfant sont les bêtabloquants et l'alcool.

TABLEAU I

Hypoglycémies à jeun par défaut de production de glucose

Déficits hormonaux

- ☐ hypopituitarismes
- ☐ insuffisance surrénale périphérique
- ☐ insuffisance médullo-surrénale (déficit en catécholamines)
- ☐ déficit en glucagon

Déficits enzymatiques

- ☐ glucose 6-phosphatase
- ☐ phosphorylase hépatique
- ☐ pyruvate carboxylase
- ☐ phospho-énolpyruvate carboxykinase
- ☐ fructose 1.6 diphosphatase
- ☐ glycogène synthétase

Déficits des substrats

- ☐ hypoglycémie par cétose
- ☐ grossesse (3^e trimestre)
- ☐ malnutrition

Maladies hépatiques

- ☐ insuffisance hépatique
- ☐ cirrhose
- ☐ urémie
- ☐ hypothermie

Toxiques

- ☐ alcool
- ☐ propranolol
- ☐ salicylés

TABLEAU II

Hypoglycémies par augmentation de l'utilisation du glucose

Avec hyperinsulinisme

- ☐ insulinomes : adénome chez l'adulte, nésioblastose chez l'enfant
- ☐ insuline exogène : diabète de type 1, hypoglycémies factices
- ☐ sulfamides hypoglycémisants et autres insulino-sécrétagogues (glinides)
- ☐ anticorps anti-insuline et anti-récepteur de l'insuline
- ☐ iatrogènes : quinine, pentamidine
- ☐ causes génétiques : mutations activatrices de la glucokinase, ou inactivatrices du récepteur aux sulfamides (SUR1) ou des canaux potassiques (Kir6.2)

Sans hyperinsulinisme

- ☐ tumeurs extrapancréatiques
- ☐ causes métaboliques
- ☐ cachexie

• Augmentation de l'utilisation du glucose

Avec hyperinsulinisme : les insulinomes regroupent les adénomes uniques ou multiples pancréatiques et l'hyperplasie des cellules β -pancréatiques (nésioblastose). Chez l'adulte, il s'agit dans plus de 80 % des cas d'un adénome unique et dans 10 % d'adénomes multiples. L'insulinome peut s'intégrer dans le cadre d'une néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM 1) associant une hyperparathyroïdie primitive, des tumeurs hypophysaires, un gastrinome. Le diagnostic biologique repose sur l'existence de valeurs d'insuline et de C-peptide plasmatiques élevées lors d'une hypoglycémie. Le rapport insulémie ($\mu\text{U/mL}$)/glycémie (mg/dL) est > 4 . Il peut être nécessaire de conduire un jeûne progressif qui s'accompagne d'une hypoglycémie dans les 72 h, suggérant le caractère non freinable de l'hyperinsulinisme. Le diagnostic topographique repose non pas tant sur l'échographie, le scanner abdominal spiralé qui ont une valeur prédictive insuffisante, mais plutôt sur l'échographie transœsophagienne. Parfois, ce n'est que lors de l'intervention avec l'aide d'une échographie peropératoire que l'adénome est localisé. Cet examen permet, par ailleurs, de vérifier l'absence de lésions multiples ou d'adénopathie satellite, et précise la position du canal de Wirsung par rapport à la lésion de façon à limiter le risque de fistule. L'existence d'une nésioblastose impose soit une pancréatectomie totale (entraînant un diabète secondaire), soit un traitement inhibant la sécrétion d'insuline comme le diazoxide (Proglidem) à la dose de 5 mg/kg (tableau II).

Les hypoglycémies du diabétique de type 1 : les hypoglycémies peuvent s'observer lors des traitements intensifs par multi-injections ou traitements par pompes. Le diabétique doit recevoir une éducation diététique de façon à adapter les doses d'insuline en fonction des apports d'hydrates de carbone. Les hypoglycémies peuvent

aussi s'observer au cours des diabètes instables, lors d'un défaut de prise en charge (absence de variations de doses, pas d'autosurveillance glycémique) ou lors de l'absence de repas malgré une injection effectuée. Les hypoglycémies peuvent être plus fréquentes et plus graves en cas d'une neuropathie végétative associée. Cette complication supprime la réaction adrénargique et les signes d'alerte. Les accidents hypoglycémiques doivent être prévenus par un dépistage systématique, en baissant les doses de l'insuline qui agit au moment de l'effort, en prenant une collation comportant des hydrates de carbone et, en particulier, des sucres lents avant et après l'effort.

Chez le diabétique de type 2, les hypoglycémies ne s'observent que lors de l'utilisation de traitements stimulant la sécrétion d'insuline, comme les sulfamides ou les glinides. Les hypoglycémies sont plus fréquentes lors de l'utilisation de sulfamides à demi-vie longue chez le sujet âgé ou chez l'insuffisant rénal. Chez tous les patients ayant ce type de traitement, l'interrogatoire doit rechercher les signes d'hypoglycémie, notamment dans l'après-midi et (ou) dans la nuit, surtout devant une discordance entre des hyperglycémies à jeun et une HbA1C basse, ou devant une prise de poids inexpliquée.

Chez le diabétique, la survenue d'une hypoglycémie sévère peut être à l'origine d'une aggravation des lésions rétinienues ou d'un accident vasculaire cérébral ou d'une insuffisance coronaire aiguë.

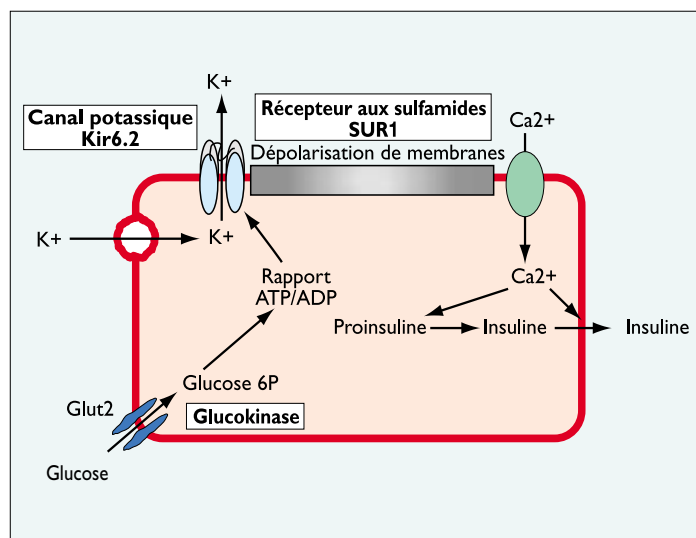
Dans les hypoglycémies factices dont le diagnostic est parfois difficile lors de l'interrogatoire, la situation la plus difficile est de différencier un insulinome d'une prise inavouée de sulfamides. L'accès à ce type de médicaments (antécédents familiaux de diabète de type 2, profession médicale ou paramédicale), les antécédents psychiatriques, le dosage des sulfamides, permettent le diagnostic (tableau III).

Les hypoglycémies auto-immunes par anticorps anti-insuline ou anti-récepteur de l'insuline sont rares, et s'observent le plus souvent dans un contexte d'auto-immunité (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé...).

TABLEAU III

Diagnostic différentiel entre insulinome et hypoglycémie factice

Test	Insulinome	Insuline exogène	Prise de sulfamides
Insulémie	haute	haute	haute
C-peptide	haut	bas	haut
Anticorps anti-insuline	absents	présents	absents
Dosage sulfamides	négatif	négatif	positif



2 Hyperinsulinismes d'origine génétique. Étapes de la sécrétion d'insuline par la cellule β -pancréatique.

Les hyperinsulinismes d'origine génétique (fig. 2), récemment individualisés chez le nouveau-né ou l'enfant, peuvent être des mutations inactivatrices du gène du récepteur aux sulfamides (SUR1) ou des canaux potassiques (Kir6.2), ou des mutations activatrices du gène de la glucokinase. L'ensemble de ces anomalies aboutissent à une dépolarisation membranaire, à l'ouverture des canaux calciques, et à l'augmentation de la synthèse et de la libération de l'insuline.

Sans hyperinsulinisme : de volumineuses tumeurs (fibromes, sarcomes), des cortico-surrénalomes, sécrétant parfois de l'IGF-2, des causes métaboliques (déficits en carnitine), une cachexie sont retrouvés.

3. Conduite à tenir

La conduite à tenir devant une hypoglycémie sévère ou un coma est de corriger d'emblée la glycémie par l'injection intraveineuse de glucosé hypertonique à 30 % ou 50 %, suivi par l'administration continue de solutés glucosés, jusqu'à ce que le patient soit en état de manger. L'injection de glucagon par voie sous-cutanée ou intra-

musculaire est indiquée dans les comas du diabétique. La conduite du diagnostic étiologique ne s'effectue donc qu'après le traitement de l'urgence vitale. ■

POUR EN SAVOIR PLUS

Glaser B. Hyperinsulinisme, une maladie hétérogène. Paris : Flammarion Médecine Sciences, Journées de diabétologie 2000 : 25-38.

Thivolet C. Les hypoglycémies, certificat d'endocrinologie, accessible sur Internet :

cri-cirs-wnts.univ-lyon1.fr/Polycopies/Endocrinologie

Points Forts à retenir

- En l'absence de pathologie particulière, il faut toujours rattacher les symptômes d'hypoglycémie à la mesure simultanée de la glycémie veineuse.
- La gravité de l'hypoglycémie dépend du niveau de la glycémie, de sa durée et de la fréquence des épisodes. Le traitement de l'urgence prime sur la conduite du diagnostic étiologique.
- Le pronostic de l'hypoglycémie est essentiellement neurologique, mais parfois, chez des sujets prédisposés, vasculaires.
- Chez le diabétique de type 1, une éducation sur l'adaptation des doses d'insuline en fonction de l'alimentation et de l'activité physique est indispensable.
- Chez le diabétique de type 2, il est important de surveiller les glycémies de l'après-midi en cas de traitement par sulfamides ou glinides.
- L'insulinome est rare. Son traitement est chirurgical.
- Chez l'enfant et le nouveau-né, de nouvelles causes génétiques d'hyperinsulinisme ont été récemment caractérisées.